UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 N° 122

Le Traitement d'Attaque et d'Entretien DES HYPERTHYROIDIES par le BENZYL THIOURACILE

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en décembre 1951

PAR

ALBERT GARNIER

Externe des Hôpitaux

Certifié de Médecine du Travail

Membres du Jury

MM. MERIEL	*Président*
VIRENQUE, DARDENNE	*Assesseurs*
DARNAUD	*Assesseurs*
LAPORTE	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU VIGUIER

6, rue Ninau, 6

1951

GARNIER (Albert)

Le traitement d'attaque et d'entretien des Hyperthyroïdies par le Benzyl Thiouracile.

Toulouse, Imprimerie du Viguier 1951, in-8, 66 pages

Thèse Médecine, Toulouse n°122

GARNIER (Albert)

Le traitement d'attaque et d'entretien des Hyperthyroïdies par le Benzyl Thiouracile.

Toulouse, Imprimerie du Viguier 1951, in-8, 66 pages

Thèse Médecine, Toulouse n° 122

GARNIER (Albert)

Le traitement d'attaque et d'entretien des Hyperthyroïdies par le Benzyl Thiouracile.

Toulouse, Imprimerie du Viguier 1951, in-8, 66 pages

Thèse Médecine, Toulouse n° 122

GARNIER (Albert)

Le traitement d'attaque et d'entretien des Hyperthyroïdies par le Benzyl Thiouracile

Toulouse, Imprimerie du Viguier 1951, in-8, 66 pages

Thèse Médecine, Toulouse n° 122

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 N° 122

Le Traitement d'Attaque et d'Entretien DES HYPERTHYROIDIES par le BENZYL THIOURACILE

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en décembre 1951

PAR

ALBERT GARNIER

Externe des Hôpitaux

Certifié de Médecine du Travail

Membres du Jury

MM.	MERIEL	*Président*
	VIRFNQUE	*Assesseurs*
	DARDENNE	
	DARNAUD	
	LAPORTE	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU VIGUIER

6, rue Ninau, 6

1951

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	LEFEBVRE.
ASSESSEUR		BRUSTIER.
Doyens honoraires		GORSE. CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL. LAFFORGUE. — MM. MÉRIEL. CLERMONT. SERR. — MM. GARIPUY. RIBAUT. VALLOIS.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM.	RISER.
Clinique médicale		TAPIE N.
Clinique obstétricale		GUILHEM.
Physiosologie		SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer		DUCUING.
Physique biologique et médicale		BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NANTA.
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie		LEFEBVRE.
Anatomie		LAZORTHES.
Histoire naturelle		DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL (R.).
Pharmacie		CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose		MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale		ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires		FABRE (P.).
Matière médicale		VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		MÉRIEL (P.).
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale		CALVET.
Clinique ophtalmologique		CALMETTES.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ (P.).
Médecine légale et du Travail		PLANQUES.
Histologie et Embryologie		BROUSSY.
Médecine Sociale		BOUNHOURE.
Thérapeutique		GADRAT.
Pathologie Chirurgicale		GRIMOUD.
Stomatologie		CADENAT.
Professeur à titre personnel		BAISSET.
Chimie pharmaceutique		BLANC. (ch. de f.)

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	MM.	COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM.	POULHÈS.
Histologie		BIMES.
Sciences naturelles		BOUISSET
Pharmacie		COUTURIER.
Botanique	Mme	DULUCQ-MATHOU
Bactériologie	Mme	ENJALBERT.
Chimie Biologique	MM.	POLONOVSKI.
Physique médicale		AUVERGNAT.
Chimie		RACINE. ch.d.f.

AGRÉGÉS

Médecine	MM.	DARNAUD.
		GÉRAUD.
		DARDENNE.
		LAPORTE (J.).
		BAUDOT.
Ophtalmologie		DÉODATI.
Physique médicale		MARQUÈS.
Obstétrique		PONTONNIER.
Chirurgie		RIEUNAU.
		DIEULAFÉ.
		DAMBRIN (P.).
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX.
Urologie		LHEZ.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHEM.
Chimie biologique		DOUSTE-BLAZY.
Chimie pathologique		VALDIGUIÉ (P.).
Chimie minérale		BLANC.
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie		BAZEX.
Législation pharmaceutique.		BOUISSET.
Tuberculose		MOREL.
Chirurgie pulmonaire		DAMBRIN (P.).
Parasitologie		BAUDOT.
Cryptogamie	MM.	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM.	BLANC.
Hydrologie et géologie		ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS.
Pharmacodynamie (Méd.)		BAISSET.
Pharmacodynamie (Pharm.).		CAUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène		LAPORTE.
Ophtalmologie		DÉODATI.
Neuro-chirurgie		LAZORTHES.
Mycologie		MORQUIER.
Physiologie		LAPORTE Y.
Psychiatrie		GAYRAL.
Urologie		LHEZ.
Histologie		PLANEL.

Secrétaire de la Faculté ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Nous dédions ce travail:

A MON PERE, A MA MERE

En témoignage de ma profonde affection et de ma vive reconnaissance pour tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour moi.

A MA FEMME,

A MES ENFANTS,

A MA FAMILLE,

A MA BELLE-FAMILLE,

A TOUS MES AMIS

A LA MEMOIRE

DE MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUES

Professeur de clinique médicale
Chevalier de la Légion d'honneur

Notre Maître regretté qui nous a inspiré ce sujet de thèse. Il reste vivant en nous le souvenir de sa grande bonté, de son désintéressement magnifique, de sa connaissance si profonde de la médecine et des malades.

A Monsieur le Professeur RISER

Professeur de clinique neurologique
Membre titulaire de la Société Française de Neurologie
Officier de la Légion d'honneur
Médaille militaire

En humble témoignage de notre reconnaissance pour la haute valeur de son enseignement. Auprès de lui nous avons appris le sens de l'humain et de la souffrance.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE:

MONSIEUR LE PROFESSEUR MERIEL

Professeur d'hydrologie et de climatologie
Médecin des Hôpitaux
Membre de la Société Française de Cardiologie

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de nos sentiments respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE:

Monsieur le Professeur VIRENQUE
Professeur de clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie
Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Professeur DARDENNE
Professeur agrégé à la Faculté

Monsieur le Professeur DARNAUD
Professeur agrégé à la Faculté

Monsieur le Professeur LAPORTE
Professeur agrégé à la Faculté

Nous les remercions de l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de siéger à notre Jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Yves DENARD

Assistant des Hôpitaux

En remerciement pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée.

A TOUS MES CAMARADES
DE LA FACULTE ET DE L'HOPITAL

Plan

HISTORIQUE :

— les premiers anti-thyroïdiens de synthèse,
— réactions des cliniciens et des chirurgiens,
— les travaux d'Astwood.

MODE D'ACTION DES ANTI-THYROIDIENS DE SYNTHÈSE.

LE BENZYL THIOURACILE :

— étude expérimentale,
— étude clinique.

NOTRE EXPÉRIENCE :

— traitement,
— surveillance.

OBSERVATIONS.

ANALYSE DES RÉSULTATS. LES INCIDENTS DU TRAITEMENT.

RÉSULTATS IMMÉDIATS.

RÉSULTATS ÉLOIGNÉS.

INDICATIONS :

— des associations,
— du traitement médical.

CONTRE-INDICATIONS.

CONCLUSION.

Historique

C'est le nom de CHESNAY qui, le premier, doit être rattaché à l'historique des anti-thyroïdiens de synthèse. En 1928, en effet, il constata l'action goitrigène du chou chez le lapin. KENNEDY, peu après, découvrit la même propriété à la graine de colza. Des recherches chimiques aboutirent à l'attribution de cette propriété à la thiousanamine, dérivée de la thiourée (23).

En 1942, la preuve était faite que la thiourée était le corps responsable de cette hypertrophie thyroïdienne qui s'accompagnait par ailleurs d'une diminution de l'activité glandulaire (RICHTER et CLISBY [53], Mac KENZIE et Mac COLLUM [41]).

ASTWOOD, le premier, sut appliquer à la pathologie humaine ces découvertes et, dès 1943, il rapportait les premiers résultats du traitement de la maladie de Basedow par la thiourée et le thiouracile.

Parallèlement à ces travaux, JANTET, médecin de l'usine Rhône-Poulenc à Lyon, observa l'apparition de goitres avec hypothyroïdie chez les ouvriers travaillant dans l'atelier de préparation de l'aminothiazol. L'un d'eux, basedowien léger, fut même très amélioré spontanément. JANTET sut tirer profit de ces observations et BOVET put en faire une expérimentation poussée. Marcel PERRAULT appliqua ses conclusions à la pathologie humaine.

Les expérimentateurs qui se sont intéressés à ces

questions furent unanimes à reconnaître l'efficacité de ces produits sur tous les signes de l'hyperthyroïdie. Mais ils s'aperçurent bientôt de la fréquence des accidents toxiques causés par ces corps. Pour l'aminothiazol il s'agissait surtout de troubles digestifs allant jusqu'à l'ictère grave (20, 45) et d'éruptions médicamenteuses. La thiourée et le thiouracile créaient dans bien des cas des accidents bénins: fièvre, céphalées, vertiges, œdèmes fugaces, éruptions, arthralgies... Mais la menace la plus grave était l'agranulocytose. Sur un ensemble de rapports anglo-saxons intéressant 7.425 cas, la proportion d'agranulocytose atteint 2,6 %, dont 0,57 % furent mortelles (23).

On doit noter également la fréquence de l'intolérance digestive à ces médicaments empêchant la poursuite de la thérapeutique. Enfin, une conséquence de l'action du traitement était l'apparition possible d'un myxœdème fruste, toujours curable cependant.

Margaret E. Morgans a publié (46) un rapport complet de ces faits. Après une étude clinique et statistique des complications à redouter, elle conclut:

« *La thiourée* doit être écartée à cause de ses effets désagréables, et parce qu'elle diminue définitivement le nombre de granulocytes.

« *L'aminothiazol*, malgré l'opinion des auteurs continentaux, agit sur les granulocytes. Deux cas d'ictères dont un sérieux nous ont amené à l'abandonner.

« *Le thiouracile et le méthyl thiouracile* provoquent tous deux souvent de la leucopénie et, dans quelques cas, à un degré sérieux. Mais la proportion des autres effets toxiques est très basse. Leur emploi à doses peu élevées donne une sécurité suffisante ».

Cependant, devant l'efficacité évidente des antithyroïdiens de synthèse, leur emploi tendit à se généraliser, et l'on parla à leur sujet de *révolution dans la thérapeutique thyroïdienne* (45). Mais l'accord était — et est encore — loin d'être fait au sujet de leur uti-

lisation: un autre aspect des inconvénients de ces produits devait en effet être mis en évidence par les chirurgiens qui ont attiré l'attention des thérapeutes sur le danger de la modification anatomique de la glande après le traitement: friabilité, congestion, tendance à l'hémorragie... entraînant des difficultés importantes pour une thyroïdectomie ultérieure. Ainsi, selon eux, les anti-thyroïdiens de synthèse constituent une perte de temps inutile et dangereuse pour le malade. Ravdin (50), dans une remarquable étude des armes thérapeutiques opposées à la maladie de Graves, affirme que les anti-thyroïdiens de synthèse ne sont indiqués que dans quelques rares cas:

— hyperthyroïdie bénigne avec goitre minime et augmentation modérée du métabolisme basal, sans atteinte viscérale ou cardiaque,
— goitre diffus bénin,
— malades présentant une contre-indication à l'acte chirurgical.

Mais il concède que les anti-thyroïdiens employés d'une façon prolongée dans la préparation à l'intervention donnent une rémission parfaite de la thyréotoxicose et entraînent une diminution de la morbidité et de la mortalité opératoires.

Welti (60) s'élève contre la perte de temps inutile, alors que l'efficacité est le plus souvent inexistante: traiter une hyperthyroïdie par les anti-thyroïdiens, c'est, selon lui, accepter le risque d'exposer le malade aux complications graves de l'hyperthyroïdie (accidents thyréo-cardiaques, exophtalmie grave).

De plus, une aggravation de la thyréotoxicose peut survenir lors d'un traitement aux anti-thyroïdiens soit par accident d'intolérance, soit par crise thyréotoxique.

Le chirurgien, lors de l'exérèse, sera gêné par l'augmentation de friabilité et de congestion du goitre.

Enfin, Welti accuse les anti-thyroïdiens de favoriser la cancérisation ou tout au moins d'en dissimuler l'apparition.

Un fait restait certain après ces premières expérimentations: les anti-thyroïdiens, à l'origine, offraient trop de risques d'accidents toxiques pour que leur emploi soit généralisé en thérapeutique.

Cependant, Astwood (5) avait largement agrandi le champ de son expérimentation et avec ses collaborateurs, il entreprit une étude de grande envergure tendant à apprécier le degré d'activité anti-thyroïdienne de nombreuses substances: ses résultats portent sur 106 corps chimiquement définis. L'expérimentation fut faite sur le rat, la substance à l'essai étant incluse dans la nourriture. Dans les premières expériences, le critère était la dose minima nécessaire pour produire un effet notable sur la structure thyroïdienne. Cette méthode était trop grossière et les tests choisis par la suite furent le poids et la concentration en iode de la glande thyroïde après dix jours d'administration du produit à l'animal. Pour exprimer le degré d'activité relative des corps étudiés, Astwood fixa comme unité le thiouracile: activité = 1 établie par 37 dosages.

Sur cette base, les dérivés de la thiourée, et en particulier la tétraméthylthiourée, représentent 1/8 à 1/10^{me} de l'activité du thiouracile.

Les thiazols et les imidazols sont aussi actifs que le thiouracile, mais très toxiques.

Enfin, c'est parmi les dérivés du thiouracile que l'on trouve les corps les plus actifs, surtout dans les composés à formule simple:

6	propyl thiouracile	11	fois plus actif que le thiouracile
6	benzyl thiouracile	10	» »
6,3	butyl thiouracile	9	» »
6	iso propyl thiouracile..	9	» »
6	éthyl thiouracile	8	» »
6,2	butyl thiouracile	6	» »
6	iso butyl thiouracile ...	5	» »
5	iso propyl thiouracile..	2,5	» »
5,6	diéthyl thiouracile	2	» »

La comparaison avec l'aminothiazol montra pour ce corps une activité égale environ au quart de celle du thiouracile.

Nous basant sur ces résultats, nous avons entrepris d'étudier l'efficacité thérapeutique de l'un des corps les plus actifs selon ASTWOOD: le 6 benzyl thiouracile.

Avant d'envisager son étude chimique et biologique, nous allons essayer de définir le mode d'action des anti-thyroïdiens sur la thyroïdie.

Mode d'action des anti-thyroïdiens de synthèse

Les auteurs (14, 23, 45, 50), s'accordent à dire que les anti-thyroïdiens agissent par inhibition de la synthèse de l'hormone thyroïdienne et, par suite, de son stockage sous forme de colloïde (pré-hormone active). Mais ces corps n'atteignent pas la thyroxine agissant déjà dans l'organisme et ne la neutralisent pas puisque les sujets traités restent sensibles à l'administration de cette hormone. En un mot, il s'agit d'une inhibition fonctionnelle de la glande.

L'aspect histologique créé peut paraître paradoxal: apparence d'hyperthyroïdie avec: cellules hautes stratifiées; hyperplasie de l'épithélium thyroïdien mais les vésicules sont petites, vides de colloïdes. Après de fortes doses d'anti-thyroïdien on peut observer une véritable destruction avec nécrose du tissu glandulaire.

En somme, la glande travaille à vide, et cet aspect est assez voisin de celui que l'on observe chez l'animal après injections répétées de thyréo-stimuline. Par ailleurs, cette hyperplasie épithéliale n'apparaît pas si l'on pratique auparavant l'ablation de l'hypophyse (expériences de Mac Kenzie [40]).

En fait donc, les anti-thyroïdiens exercent une double action:

1. *directe:* arrêt de la synthèse de la thyroxine;

2. *indirecte:* levée de l'inhibition exercée sur la thyréo-stimuline par la thyroxine, ce qui explique deux faits constatés fréquemment:
   — augmentation de volume de la glande,
   exagération de l'exophtalmie provoquée aussi expérimentalement après administration prolongée d'hormone thyréotrope.

Le benzyl thiouracile

Etude expérimentale :

Comme l'a montré ASTWOOD, le 6 benzyl thiouracile est expérimentalement, avec le propyl, le plus actif des anti-thyroïdiens du groupe thiouracile.

Son étude expérimentale a été faite, en France, d'une façon très complète par BARGETON, COTTET, KRUMM-HELLER et DESCLAUX (6, 7, 8, 16, 17).

Sa toxicité, déterminée en administration orale chez la souris, est nettement moindre que celle du propyl thiouracile. Le critère en est la dose mortelle pour 50 % des animaux:

3,25 gr par kg de poids pour le benzyl,

0,85 gr par kg de poids pour le propyl.

Le benzyl semble donc offrir une sécurité d'emploi plus large que le propyl.

Si l'on dresse des diagrammes action-durée de l'abaissement du métabolisme basal du rat suivi en fonction du temps pour 4 doses de benzyl thiouracile, on constate que ces diagrammes ont une allure générale identique:

— la portion rectiligne descendante est commune aux 4 diagrammes et indépendante de la dose: après une angulation nette, le diagramme se stabilise en plateau à un niveau d'autant plus bas que la dose est plus forte;

— l'abaissement du métabolisme basal progressant en fonction linéaire du temps, le niveau de la thyroïdectomie est atteint à la cinquième semaine.

En somme, la dose n'influe pas sur la rapidité de l'action anti-thyroïdienne, mais sur l'ampleur du résultat final obtenu.

Les animaux supportent fort bien l'administration prolongée du produit: après quatre mois de doses suffisantes pour bloquer complètement la sécrétion thyroïdienne, aucune manifestation secondaire n'apparaît et la glande est capable de reprendre un fonctionnement normal lorsqu'on cesse l'administration de l'anti-thyroïdien. L'examen histologique montre l'intégrité de la thyroïde ainsi que celle de tous les organes examinés. La perte de poids qui s'observe sous l'action de doses élevées pendant la durée du traitement est une conséquence directe du déficit sécrétoire et non une manifestation toxique: elle ne s'observe pas en effet si tout en continuant l'administration du benzyl thiouracile à la même dose, on compense le manque d'hormone endogène par l'ingestion de poudre de thyroïde en quantité calculée pour rétablir le métabolisme basal à sa valeur normale: *il est donc possible, avec un anti-thyroïdien correctement dosé, de réaliser le degré de freinage sécrétoire voulu, allant jusqu'au blocage complet.*

Il apparaît ainsi que l'on peut régler expérimentalement, à une valeur quelconque choisie, le débit de la sécrétion thyroïdienne, maintenir ce réglage ou le modifier, sans provoquer dans la glande de modifications irréversibles ni de réactions toxiques générales.

Expériences cliniques :

Cependant, on ne saurait transposer sur le plan clinique ces données expérimentales qu'avec une certaine prudence. Notamment, il ne faut pas perdre de

vue que la restitution fonctionnelle rapide de la thyroïde après suppression de l'agent chimiothérapique a été observée chez des animaux jeunes, en croissance et à thyroïde intacte, alors que le clinicien traite des adultes à thyroïde altérée.

Seul, l'examen des faits cliniques peut trancher ce problème.

Déjà, il y a un an, L. de GENNES et ses collaborateurs (21) ont publié les résultats d'une étude portant sur une centaine de cas, dont 35 ont été suivis pendant un an. Leurs conclusions mettent en évidence une efficacité assez grande du produit, bien que plus lente à se réaliser qu'avec le propyl thiouracile. Les seules réactions toxiques furent l'apparition dans six cas d'une leucopénie dont l'importance n'a entraîné l'arrêt du traitement que deux fois. Les résultats s'expriment ainsi sur les 35 cas:

— 10 succès complets,
— 14 succès partiels,
— 11 échecs portant en particulier sur les goîtres nodulaires (3 échecs sur 3 goitres nodulaires).

Notre expérience

Pour notre part, dans la clinique médicale du Professeur ROQUES, nous avons suivi 31 malades présentant une maladie de Basedow évidente ,éliminant de notre étude les diagnostics douteux et les para-basedow.

LE TRAITEMENT: pour le mettre au point, nous nous sommes basés sur les données des auteurs anglo-saxons dont l'expérience en la matière remonte à plusieurs années.

a) *traitement d'attaque:* la dose de benzyl thiouracile répartie en trois prises par jour varie de 150 à 200 mmgr, selon:

— l'importance des symptômes de l'hyperthyroïdie,
— le degré de résistance de l'affection à la thérapeutique.

La durée du traitement d'attaque est déterminée par la rapidité plus ou moins grande avec laquelle les signes de gravité s'amendent. Elle n'a jamais excédé deux mois.

b) *traitement d'entretien:* il consiste à poursuivre l'administration du benzyl thiouracile pendant au moins un an à des doses réduites et lentement dégressives allant de 125 à 50 mmgr. Sept malades, pour diverses raisons, n'ont pas suivi ce traitement d'entretien: nous envisagerons chez eux le résultat du seul traitement d'attaque.

LA SURVEILLANCE: Chaque fois que cela était possible, le traitement d'attaque a été fait en milieu hospitalier et le malade n'a quitté notre service que lorsqu'un équilibre satisfaisant a été acquis. Le traitement d'entretien à domicile a été suivi avec une régularité remarquable par nos malades.

Une surveillance stricte a été appliquée:

— *Pendant le traitement d'attaque*, à l'hôpital, la tension artérielle, le pouls, le poids des malades ont été régulièrement inscrits. L'électrocardiogramme a été pratiqué et la formule et la numération sanguines ont été faites tous les dix jours; le métabolisme étant mesuré tous les quinze jours. Nous tenons à exprimer ici notre respectueuse reconnaissance à M. le Professeur TAPIE et à M. le Professeur RISER, qui nous ont permis de faire pratiquer ce dernier examen dans leur service de l'hôpital. Par ailleurs, après leur hospitalisation, de nombreux malades ont été contrôlés par M. le Professeur BAISSET dans le service de physiologie de la Faculté. Par la suite, la mesure du métabolisme basal a été pratiquée dans le service même de M. le Professeur ROQUES. De toute façon, c'est toujours après un long repos et sous sédatifs que l'examen a été fait.

Des courbes ont objectivé pour tous les malades l'évolution de chacun de ces résultats (poids, pouls, métabolisme basal, formule et numération).

— *Pendant le traitement d'entretien:* les malades ont été placés sous la surveillance de leur médecin traitant et sont revenus, d'abord tous les mois, puis tous les deux mois, pour la mesure de leur métabolisme basal, la formule et la numération sanguines et l'observation de l'évolution clinique sanctionnée par la courbe de poids.

Enfin, pour 13 malades suivis depuis 15 à 18 mois, nous avons pu établir un bilan de contrôle plusieurs mois après cessation du traitement.

Observations

Parmi les 31 malades, nous comptons 23 femmes et 8 hommes. Selon la forme clinique, nous avons classé les observations en sept chapitres:

1. *Maladie de Basedow d'apparition récente chez l'adulte jeune;*
2. *Hyperthyroïdie de la ménopause;*
3. *Hyperthyroïdie de la cinquantaine chez l'homme;*
4. *Hyperthyroïdie sans goitre;*
5. *Goitres basedowifiés;*
6. *Cardiothyréoses;*
7. *Récidives post-opératoires.*

I. — MALADIE DE BASEDOW D'APPARITION RÉCENTE CHEZ L'ADULTE JEUNE

1. — *Chez la femme :*

OBSERVATION N° 1

Mme Al..., 30 ans.

Hyperthyroïdie apparue après émotions (guerre 39-40). Traitée à l'iode en 1947 : améliorée. Puis récidive et évolution de l'affection par poussées. Le traitement au benzyl thiouracile est entrepris en décembre 1950 alors que le métabolisme basal est à + 30 % avec un syndrome d'hyperthyroïdie intense.

En deux mois, régression complète, sans altération de la formule hématologique, mais nette diminution de la lymphocytose initiale.

La malade abandonne alors le traitement et au bout de six mois se constitue une récidive atténuée.

La malade est remise en traitement en octobre 1951.

OBSERVATION N° 2

Mlle Au..., 20 ans.

Hyperthyroïdie apparue après émotion (intervention chirurgicale).

Le traitement débute en septembre 1950 en pleine évolution de l'hyperthyroïdie qui s'accompagne de crises de dyspnée paroxystique. Le métabolisme est à + 30 %. Il n'y a pas d'exophtalmie.

En deux mois régression totale des signes, métabolisme à + 10 %, sans altération hématologique, mais légère diminution du volume du goitre.

La malade n'est pas revue.

OBSERVATION N° 3

Mme Ba..., 30 ans.

Hyperthyroïdie apparue progressivement accompagnée d'oligoménorrhée et de dysménorrhée.

Le traitement au benzyl thiouracile associé aux œstrogènes et au corps H. 365 commence en octobre 1950. Le métabolisme est à + 30 %.

En deux mois, grosse amélioration.

En février 1951, début de grossesse. La dose de benzyl thiouracile est diminuée à 75, puis à 50 mmgr. Les œstrogènes sont supprimés. Arrêt du traitement au sixième mois de la grossesse, alors que la malade est en excellent état. Signalons que la malade était traitée depuis un certain temps pour stérilité.

Naissance à terme d'un enfant de 2,200 kg.

La malade est revue deux mois après : excellent état général. Son enfant pèse 4,200 kg.

OBSERVATION N° 4

Mme Bu..., 31 ans.

Hyperthyroïdie apparue après un décès familial. La malade est traitée d'emblée au benzyl thiouracile associé aux œstrogènes et au corps H. 365 à partir d'octobre 1950.

Le métabolisme basal est à + 66 %. Le traitement suivi pendant un an donne une régression complète des signes dès le deuxième mois (métabolisme basal à + 4 %). Seules quelques palpitations se maintiennent.

OBSERVATION N° 5

Mlle Ca..., 34 ans.

Hyperthyroïdie apparue progressivement et jugulée par le thiouracile en traitement d'attaque. Le benzyl thiouracile est

administré pendant huit mois à titre de traitement d'entretien (association d'œstrogènes et de corps H. 365). Légère leucopénie à 5.000 en cours de traitement et qui disparaît ensuite.

Un urticaire apparu pendant le traitement d'attaque ne disparaît totalement qu'au huitième mois (traité par les antihistaminiques). Le goitre disparaît au bout d'un an. Seule une dyspnée d'effort persiste.

Cinq mois après cessation du traitement, il n'y a pas de récidive et le métabolisme basal est à + 5 %.

OBSERVATION N° 6

Mlle Es..., 16 ans.

Réglée à 15 ans. Un an après, apparition d'une maladie de Basedow très grave avec amaigrissement de 22 kg en quatre mois. Syndrome complet très intense et métabolisme basal à + 50 %. Le Lugol n'a aucune action.

La malade, traitée au benzyl thiouracile à partir de juillet 1950, est à peu près équilibrée en quatre mois, mais le syndrome se reconstitue et de 70 le poids redescend à 63 kg en février 1951. Plusieurs doses de benzyl thiouracile et de corps H. 365 sont essayées sans succès.

Au huitième mois, l'équilibre n'étant pas réalisé, on décide l'intervention. Traitement pré-opératoire : benzyl thiouracile à 50 mmgr, toni-cardiaques, puis Lugol.

Une crise post-opératoire emporte la malade 24 heures après l'acte chirurgical malgré un traitement énergique : toni-cardiaques, thyroxine à haute dose, anti-thermiques et Lugol.

OBSERVATION N° 7

Mme Fe..., 24 ans.

Hyperthyroïdie apparue après une grossesse toxique, éclampsie, suivie d'accouchement prématuré et mort de l'enfant à deux mois.

Le métabolisme basal est à + 48 %. Une exophtalmie œdémateuse prédominant à gauche s'est constituée. La malade est mise en traitement en février 1951 : benzyl thiouracile œstrogènes, corps H. 365. Très bon résultat clinique, mais leucopénie à 5.000 au troisième mois et persistance de l'exophtalmie qui avait pourtant régressé dans les deux premiers mois du traitement. Récidive en cours de traitement après la mort de son père. Puis l'amélioration reprend.

La malade poursuit actuellement son traitement.

OBSERVATION N° 8

Mlle Hu..., 21 ans.

Hyperthyroïdie apparue après émotion. Le métabolisme est à + 57 %. La malade est mise en traitement en septembre 1950.

Traitement complet : un an. L'amélioration est immédiate. L'exophtalmie régresse et les troubles menstruels disparaissent. Seul un certain degré de nervosisme persiste après le traitement.

OBSERVATION N° 9

Mme La..., 40 ans.

Hyperthyroïdie apparue après émotion : accident.

Syndrome complet avec une longue phase d'aménnorrhée.

La malade est mise en traitement en mai 1950.

Au début du traitement, survient une crise de rhumatisme articulaire aigu avec atteinte cardiaque (bruit de galop, souffle systolique, œdèmes discrets, allongement de l'espace PR à l'ECG). La malade, en outre, suit mal son traitement ce qui rend l'équilibre difficile à obtenir. L'amélioration n'est évidente qu'au cinquième mois. Leucopénie passagère à 4.500 au sixième mois qui disparaît ensuite. Le traitement est cessé au bout d'un an. L'état général est alors excellent, mais cinq mois après se constitue une récidive atténuée. La malade est remise en traitement pour trois mois à 75 mmgr par jour.

OBSERVATION N° 10

Mme Le..., 24 ans.

La mort de son enfant, puis trois fausses-couches, entraînent chez cette malade l'apparition de l'hyperthyroïdie.

Le traitement débute en septembre 1950. Après un mois, apparition au niveau des extrémités d'une éruption érythémateuse. L'arrêt du benzyl thiouracile pendant quatre jours suffit à la faire disparaître définitivement.

La malade suit le traitement pendant trois mois avec une nette amélioration, mais elle l'abandonne.

Malade non revue.

OBSERVATION N° 11

Mme Ma..., 29 ans.

L'hyperthyroïdie débute quelques mois après un accouchement à la suite de surmenage. Le traitement est entrepris en juin 1950. Il est difficile à mettre au point, car la malade, indisciplinée, le suit mal.

L'équilibre commence à se constituer seulement au troisième mois où le métabolisme basal tombe de + 50 % à + 24 %, avec 200 mmgr de benzyl thiouracile.

La lymphocytose descend de 40 % à 15 %.

La malade prend encore pendant deux mois 150, puis 100 mmgr de benzyl thiouracile.

Non revue en fin de traitement.

OBSERVATION N° 12

Mme Mo..., 24 ans.

L'hyperthyroïdie débute après une fausse-couche. Le traitement est entrepris en décembre 1950. Métabolisme basal à + 48 %. Régression rapide. La malade est équilibrée complètement au troisième mois. Mais à ce moment une leucopénie à 3.800 apparaît. Le traitement n'est pas interrompu, mais on surveille de près la formule hématologique. Peu à peu les leucocytes remontent à 4.500 puis 5.000, et l'amélioration clinique persiste.

La malade est actuellement sur le point de terminer son traitement.

2. — *Chez l'homme :*

OBSERVATION N° 13

M. Co..., 17 ans.

L'hyperthyroïdie se constitue progressivement en quelques mois sans étiologie précise. Le métabolisme est à + 30 % quand en septembre 1950 le traitement est entrepris. Le malade le suit d'une façon irrégulière et l'amélioration est très lente à se constituer. De plus, le malade grandit beaucoup et prend une allure gigantoïde. Incident : un urticaire qui était déjà apparu à plusieurs reprises avant le traitement et qui disparaît aux anti-histaminiques.

L'amélioration est totale en fin de traitement (un an) et persiste lors du contrôle au quatorzième mois. Métabolisme basal à 0 en novembre 1951.

OBSERVATION N° 14

M. De..., 42 ans.

Maladie de Basedow décelée après son retour de captivité. En 1949, début du traitement à l'aminothiazol, interrompu pour intolérance. Le traitement au benzyl thiouracile est entrepris en juillet 1950. Métabolisme basal à + 40 % avec leucopénie à 2.500. Le traitement est entrepris sous surveillance hématologique et la leucopénie initiale disparaît au fur et à mesure de l'amélioration clinique (6.200 leucocytes au quatrième mois). Très bon état général en fin de traitement : un an.

Le malade est revu au dix-septième mois : l'amélioration clinique persiste et le métabolisme basal est à + 12 %.

II. — HYPERTHYROIDIE DE LA MÉNOPAUSE

OBSERVATION N° 15

Mme Be.., 47 ans.

L'hyperthyroïdie se constitue progressivement depuis la disparition des règles. Au début du traitement en septembre 1950, le métabolisme basal est + 40 %. On associe au benzyl thiouracile les œstrogènes. L'amélioration est progressive. Le poids augmente rapidement (7 kg en deux mois). L'exophtalmie, nette au départ, disparaît complètement. La malade redevient calme et dort.

Au bout d'un an de traitement, l'état général est parfait, le métabolisme basal est à — 8 %.

OBSERVATION N° 16

Mme Bo..., 49 ans.

Ce basedow de la ménopause a été traité à l'aminothiazol. Mais intolérance à ce médicament. Un traitement au Lugol échoue pour la même raison. En mai 1950, le benzyl thiouracile est administré alors que le métabolisme est à + 60 %. L'état cardio-vasculaire de la malade est à surveiller : aortite et coronarite. Petite leucopénie à 5.200 au troisième mois. En fin de traitement, l'amélioration est très importante avec un gain de 20 kg (35 kg à 55 kg) et le métabolisme basal à + 10 %. Mais au dix-septième mois, quatre mois et demi après l'arrêt du traitement, légère reprise du syndrome sans réapparition du goitre cependant. Le métabolisme est à + 26 % et la malade a maigri de 3 kg. Elle est remise en traitement à 100 mmgr de benzyl thiouracile par jour pour deux mois.

OBSERVATION N° 17

Mme Da..., 56 ans.

Le basedow se constitue à la ménopause à la suite d'une hystérectomie pour fibrome. Le métabolisme basal est à + 40 %. Traitement entrepris en juillet 1950. Au bout d'un an, tous les signes ont à peu près disparu et le métabolisme basal est à — 2 %. Aucune altération hématologique.

OBSERVATION N° 18

Mme Po..., 56 ans.

Hyperthyroïdie de la ménopause traitée sans succès au Lugol. Le benzyl thiouracile est administré à partir de septembre 1950. Le goitre est prédominant à droite avec un nodule au sommet du lobe droit. L'état cardio-vasculaire est à surveiller, car il existe une hypertension artérielle avec gros ven-

tricule gauche et saillie aortique à la radioscopie. En fin de traitement, il n'y a évidemment pas d'amélioration de ce point de vue. Seule la dyspnée est atténuée. Le métabolisme basal est passé de + 40 % à + 10 %. Mais le nervosisme a persisté.

III. — HYPERTHYROIDIE DE LA CINQUANTAINE CHEZ L'HOMME

OBSERVATION N° 19

M. Po..., 56 ans.

Nervosisme et amaigrissement marquent le début de l'hyperthyroïdie chez ce malade de naturel placide. Le métabolisme basal est à + 30 %. Le traitement au benzyl thiouracile est entrepris en septembre 1950 et entraîne une amélioration nette. Le métabolisme basal tombe rapidement aux environs de 0. Le goitre, d'apparition récente, a disparu à la fin du traitement qui a duré un an en tout. Aucun incident toxique.

OBSERVATION N° 20

M. Vil..., 51 ans.

Le malade est mis en traitement au benzyl thiouracile en pleine évolution d'une hyperthyroïdie grave accompagnée de petite décompensation cardiaque (œdèmes des membres inférieurs, mais pas de grosses altérations de l'électrocardiogramme). Leucopénie à 4.400-4.200 au deuxième mois. Ces chiffres se maintiennent ensuite, et le traitement n'est pas interrompu. L'amélioration clinique est totale en fin de traitement et l'état cardio-vasculaire est très satisfaisant. Mais paradoxalement, le métabolisme basal reste à un taux élevé entre + 30 % et + 40 %, même après un an de traitement.

IV. — HYPERTHYROIDIE SANS GOITRE

OBSERVATION N° 21

M. Bar..., 56 ans.

L'hyperthyroïdie se manifeste au début par un amaigrissement d'abord progressif, puis rapide (12 kg en trois mois). A part l'absence de goitre, tous les signes, y compris l'exophtalmie, sont présents en juin 1950 lorsque le traitement est entrepris. Le métabolisme basal est à + 50 %.

En cours de traitement, une leucopénie passagère à 3.800 au troisième mois est à noter. En fin de traitement, elle a dis-

paru et le malade est en excellent état général. Le poids est passé de 53 à 70 kg et le métabolisme basal est à — 8 %. Quatre mois après l'arrêt du traitement, le poids est à 72 kg, le métabolisme basal à — 1 %, le pouls à 65, avec état cardio-vasculaire normal.

OBSERVATION N° 22

M. Co..., 56 ans.

Ici encore, c'est l'amaigrissement (10 kg en deux mois) qui alarme le malade. Le nervosisme est intense avec modification du caractère, le cœur est arythmique et l'électrocardiogramme montre une ébauche de bloc de Wilson. Tous les autres signes de l'hyperthyroïdie apparaissent et le métabolisme est à + 30 %.

Le traitement débute en juin 1950. Dès le premier mois du traitement, le métabolisme basal se normalise, le poids augmente et en un an, le malade a retrouvé son poids normal (53 kg à 67 kg). Son état général est excellent. Un fait à noter : la leucopénie antérieure au traitement a progressivement disparu (4.600 au début, 7.800 en fin de traitement).

V. — GOITRES BASEDOWIFIÉS

OBSERVATION N° 23

Mme Mar..., 31 ans.

Evolution rapide d'une hyperthyroïdie sur un goitre ancien ; seule l'exophtalmie n'apparaît pas. Le métabolisme basal est à + 50 %. La malade suit le traitement d'attaque, puis le traitement d'entretien jusqu'au sixième mois, après n'avoir bénéficié que d'un progrès très restreint. A ce moment, asthénie, nervosité accrues, sensation de vertige, l'amènent à cesser le traitement. Ces malaises correspondent en fait à un début de grossesse. La malade n'a pas été revue.

OBSERVATION N° 24

M. Mo..., 55 ans. *Goître plongeant.*

Le malade est porteur d'un goitre plongeant ancien qui, en 1948, se complique d'accidents de compression : dyspnée, cyanose, circulation collatérale, œdème en pèlerine, raucité de la voix. Devant cet état, l'intervention est différée, mais à la fin de l'année 1949, les signes d'hyperthyroïdie se révèlent après une phase d'amaigrissement. Le traitement au benzyl thiouracile est entrepris en mars 1950 et le traitement d'entretien se prolonge jusqu'en octobre 1951 (50 mmgr pendant un an). Vingt mois de traitement en tout.

Progressivement, tous les signes se sont amendés, les signes de compression, la dyspnée, la tachycardie ont disparu et le métabolisme basal, impossible à mesurer au début, puis à + 57 % pendant le traitement d'attaque, se maintient depuis le mois d'avril 1950 à 0.

OBSERVATION N° 25

Mlle Ro..., 25 ans.

Antécédents de rhumatisme articulaire aigu à 13 ans. Goitre diffus depuis l'enfance sur lequel en 1950 se greffe l'hyperthyroïdie. Le traitement au benzyl thiouracile est entrepris en novembre 1950, après une tentative infructueuse de thérapeutique purement sédative au cours de laquelle le métabolisme basal se maintient à + 50 %.

Dès le premier mois du traitement, le métabolisme basal est à + 10 % et l'on note une ascension régulière du nombre de globules blancs depuis le début du traitement : 4.000 avant le benzyl thiouracile, 6.000 en fin de traitement, avec diminution de la lymphocytose. Insomnie et nervosisme ont été lents à disparaître. Grande amélioration du point de vue menstruel à la fin du traitement qui a duré un an.

OBSERVATION N° 26

Mme Vi..., 49 ans.

La malade est porteuse depuis l'âge de 20 ans d'un goitre inerte, volumineux, qui a augmenté de volume lors de chaque grossesse (sept enfants). Depuis 1949, avec un amaigrissement de 20 kg, s'est constituée une hyperthyroïdie intense. Le traitement au benzyl thiouracile est entrepris en juin 1950 et il est suivi par la malade pendant seize mois avec une amélioration importante. Dès le premier mois, en effet, le métabolisme basal est passé de + 74 % à + 2 % et, en octobre 1951, il est à — 8 %. La malade a repris à cette date 17 kg. Seule, la dyspnée d'effort s'est maintenue en fin de traitement.

VI. — CARDIOTHYRÉOSES

OBSERVATIONS N° 27

Mme Bon..., 65 ans.

Constitution récente chez cette malade d'une hyperthyroïdie importante avec amaigrissement et décompensation cardiaque : arythmie, œdèmes des membres inférieurs, éréthisme vasculaire et hypertension artérielle modérée. Le métabolisme basal est à + 94 % (mais la malade est dyspnéique).

Le traitement au benzyl thiouracile est suivi d'une façon

irrégulière pendant trois mois avec un succès médiocre. Le métabolisme basal est encore à + 84 %. Le poids a augmenté de 2 kg, nervosisme et palpitations sont encore intenses ; seuls les œdèmes des membres inférieurs ont disparu.

Peu de temps après, la malade meurt d'une affection intercurrente, sans rapport avec son hyperthyroïdie.

OBSERVATION N° 28

M. Fo..., 49 ans.

Goitre ancien opéré (du côté droit seulement) en 1923. On note aussi des antécédents de rhumatisme articulaire aigu. Depuis la fin de 1949, apparition de dyspnée, asthénie, amaigrissement. En mars 1950, le traitement au benzyl thiouracile est entrepris alors que le malade est fébrile (pénicillothérapie inefficace) avec cœur dilaté, arythmie complète à l'électrocardiogramme et amaigrissement de 13 kg en un mois (ce malade pléthorique pesait 108 kg auparavant). La dyspnée et l'agitation rendent impossible la mesure du métabolisme basal. Le traitement anti-thyroïdien associé aux toni-cardiaques amène une régression partielle des signes en deux semaines avec disparition de l'hyperthermie. Le métabolisme basal est alors à + 35 %.

L'association de thyroxine au benzyl thiouracile amène une reprise des signes et un mois après le métabolisme basal est à + 50 %. L'état reste stationnaire et l'intervention est décidée. On substitue le Lugol au benzyl thiouracile. Dès l'arrêt de celui-ci, aggravation : le métabolisme basal est à + 70 % un mois après, avec arythmie complète. Les signes de gravité se maintiennent.

Après une préparation soignée, le malade subit l'intervention, mais quatre heures après, un collapsus brutal l'emporte.

OBSERVATION N° 29

Mme Za..., 64 ans.

On assiste à l'installation progressive d'une insuffisance cardiaque chez cette malade porteuse d'un goitre depuis dix ans. A côté de signes nets d'hyperthyroïdie avec métabolisme basal à + 54 %, on note l'existence de signes de décompensation cardiaque : dyspnée d'effort, œdèmes des membres inférieurs, arythmie complète par fibrillation auriculaire. De plus, avant tout traitement, la formule et la numération sanguines montrent une anémie, une leucopénie à 3.500 et une lymphocytose à 46 %.

Sans aucun toni-cardiaque, le traitement au benzyl thiouracile est entrepris à dose d'attaque. En un mois, les œdèmes et la dyspnée disparaissent, le rythme cardiaque se régularise, le métabolisme basal descend à + 22 %. Au deuxième mois,

le poids a augmenté de 5 kg malgré la disparition des œdèmes et les grosses anomalies de l'électrocardiogramme ne sont pas retrouvées. Tout se borne à quelques extra-systoles. L'anémie, la leucopénie et la lymphocytose ont régressé (5.000 globules blancs, 28 % de lymphocytes).

On adresse alors la malade à un service chirurgical et la thyroïdectomie complète l'amélioration.

La malade quitte le service en parfait état avec une cholestérolémie à 1,40 gr ‰ et une formule hématologique à : 5.000.000 de globules rouges, 8.200 globules blancs et 30 % de lymphocytes.

Revue six mois après, la malade est toujours en bon état général.

VII. — RÉCIDIVES POST-OPÉRATOIRES

OBSERVATION N° 30

Mme Ca..., 50 ans.

Thyroïdectomie en novembre 1949 pour basedow de la ménopause, alors que le métabolisme basal était à + 75 % et que la malade avait maigri de 20 kg. L'intervention est suivie d'amélioration. Mais en août 1950, une récidive se constitue avec métabolisme à + 40 %, amaigrissement, diarrhée. Le benzyl thiouracile est administré à doses d'entretien : 50 mmgr par jour pendant quatre mois. Ce traitement entraîne la disparition complète des signes d'hyperthyroïdie. Le métabolisme basal redescend à + 10 %, la malade a repris 10 kg et la diarrhée a disparu.

Un an après l'arrêt du traitement au benzyl thiouracile, l'état de la malade est parfait. Le poids a légèrement augmenté. Le métabolisme basal est à 0.

OBSERVATION N° 31

Mme Sa..., 36 ans.

L'hyperthyroïdie débute en 1936, à la suite d'une grossesse et d'un allaitement prolongé. La thyroïdectomie pratiquée en 1938 entraîne une nette amélioration. Mais la maladie récidive en 1940 à l'occasion de la mort du mari de la malade. Le traitement à l'aminothiazol ne peut être poursuivi : intolérance. Le lugol est inefficace.

En novembre 1950, le traitement au benzyl thiouracile est entrepris alors que le métabolisme basal est à + 40 %. Le goitre important et pulsatile, l'exophtalmie moyenne, et tous les autres signes de l'hyperthyroïdie sont présents avec, en outre, une hypoménorrhée.

Après un an de traitement, l'amélioration est très impor-

tante, seul le nervosisme a persisté en partie, la malade étant très surmenée. Il est à noter dans ce cas que sans l'association d'œstrogènes, le benzyl thiouracile a amené une régularisation parfaite des cycles menstruels.

En résumé, notre étude porte sur 31 observations:

— 14 hyperthyroïdies récentes chez l'adulte jeune;
— 4 hyperthyroïdies de la ménopause;
— 2 hyperthyroïdies de la cinquantaine chez l'homme;
— 2 hyperthyroïdies sans goitre.
— 4 goitres basedowifiés;
— 3 cardiothyréoses;
— 2 récidives post-opératoires.

Avant de faire une synthèse clinique des résultats obtenus, nous allons préciser par une analyse détaillée l'action du benzyl thiouracile sur les différents signes de l'hyperthyroïdie et les incidents toxiques que son administration a pu entraîner chez les malades.

Analyse des résultats cliniques

I. — Symptomes subjectifs:

Sous ce rapport, la thérapeutique a été remarquablement efficace. Dans tous les cas, des sédatifs à base de phénobarbital ont été associés au benzyl thiouracile. La dose de départ a varié selon l'intensité des symptômes subjectifs, elle a toujours excédé cinq centigrammes de phénobarbital. Par la suite, le malade est apte à régler lui-même la dose quotidienne et, en général, il en vient à la supprimer au bout de quelques mois.

Nous avons pu constater dans la plupart des cas un soulagement important et vu disparaître ou s'atténuer la tension nerveuse, l'angoisse, l'oppression laryngée, l'irritabilité anormale, apanages de ces sujets porteurs d'une hyperthyroïdie évolutive.

C'est ce qui explique la facilité avec laquelle ils ont accepté la surveillance périodique de leur métabolisme basal et de leur formule hématologique.

Dans plusieurs cas cependant, le nervosisme a persisté, soit qu'il s'agisse de sujets neurotoniques, soit que les conditions de vie (soucis, surmenage) n'aient pas permis une détente psychique suffisante.

Dans les échecs partiels ou complets, le nervosisme a toujours été l'un des signes qui se sont maintenus.

Dans tous ces cas, le traitement sédatif doit être poursuivi.

2. — Le métabolisme basal:

Mesuré dans de bonnes conditions, au repos complet préalable et sous sédatifs, il constitue en général un fidèle critère de l'évolution de l'hyperthyroïdie.

a) *Dans* 10 *cas, le chiffre de départ atteignait* + 30 % *environ.*

Le métabolisme basal s'est normalisé:

— en 1 mois: dans 5 cas,

— en 2 mois: dans 4 cas.

Le métabolisme basal a été impossible à équilibrer dans un cas (obs. n° 20) alors que la régression de tous les autres signes a été parfaite.

b) *Dans* 21 *cas, le chiffre de départ se situait entre* + 40 % *et* + 95 %.

Le métabolisme basal s'est normalisé:

— en 1 mois: dans 10 cas,

— en 2 mois: dans 8 cas.

Le métabolisme basal a été impossible à équilibrer dans 3 cas:

— 1 cas où la malade n'a suivi que le traitement d'attaque d'une façon irrégulière d'ailleurs (obs. n° 27);

— 2 cas d'hyperthyroïdie très évolutive où le traitement médical a échoué (obs. n° 6 et n° 28).

3. — Le poids:

Dans la plupart des cas, nous avons constaté une augmentation progressive du poids, plus ou moins rapide, mais amenant le sujet à son poids normal au bout de six mois environ. Après quoi, la courbe se stabilise. Cette augmentation a parfois été rapide, s'élevant à 6, 8 et même 10 kg après le traitement d'attaque (dans l'observation n° 16 le poids est passé de 35 kg à 45 kg après un mois de traitement d'attaque).

Dans plusieurs cas où le traitement a été entrepris

avant qu'un amaigrissement important ne se réalise, le poids est évidemment resté à peu près stationnaire.

4. — Le goitre:

L'augmentation de volume du corps thyroïde habituellement obtenue lors des expérimentations sur l'animal a fait attribuer le nom de *substances goitrigènes* aux anti-thyroïdiens de synthèse,. Comme nous l'avons vu, il s'agit vraisemblablement, ainsi que pour l'exophtalmie, de l'action de la thyréostimuline hypophysaire, libérée par l'inhibition de la sécrétion de thyroxine du fait de l'anti-thyroïdien. Dans notre expérience clinique, nous n'avons en aucun cas constaté cette majoration du volume de la glande.

— Dans la plupart des cas, le volume du goitre est resté stationnaire, en particulier dans les goitres basedowifiés et les goitres nodulaires. Ce qui disparaît, en général, c'est le caractère vasculaire, frémissant, pulsatile du goitre, ainsi que les symptômes subjectifs qu'il entraîne (crises de dyspnée, oppression laryngée...).

— Dans 6 cas, le goitre préexistait à l'hyperthyroïdie. Il est resté identique dans les six.

— Dans 18 cas, le goitre est apparu avec l'hyperthyroïdie.

Il s'est maintenu tel dans 14 cas;
Dans 2 cas il a régressé par le traitement seul;
Dans 2 autres cas, il a régressé avec association du corps H. 365.

— 1 goitre nodulaire est resté sans changement.

— Le goitre plongeant (obs. n° 24) a régressé d'une façon importante, puisque le traitement, entrepris au cours d'un syndrome de compression grave, a amené en même temps que la sédation des signes d'hyperthyroïdie, la disparition des signes de compression. La radiographie a objectivé cette diminution du volume du goitre intra-thoracique.

— Dans un cas opéré préalablement (obs. n° 30)

le goitre n'a pas réapparu. Dans deux autres cas (obs. n°s 28 et 31), l'hypertrophie thyroïdienne s'est reconstituée et le traitement ne l'a pas fait régresser.

— Enfin, le goitre ne s'est pas constitué sous traitement dans les deux cas d'hyperthyroïdie sans goitre.

5. — Exophtalmie:

C'est un signe inconstant de l'hyperthyroïdie: elle manquait dans 14 de nos cas sur 31. Chez aucun de ces malades, elle n'a apparu sous l'influence du traitement.

Dans 15 cas elle était constituée à un degré minime au début de la maladie:

— dans 5 cas, elle est restée identique;
— dans 3 cas, elle a régressé légèrement;
— dans 7 cas, elle a disparu complètement sous l'influence du traitement.

Dans l'observation n° 6, l'exophtalmie était importante avec protrusion des globles oculaires. Elle est restée telle, le traitement médical ayant échoué.

Dans l'observation n° 7, l'exophtalmie est apparue d'emblée importante, au début de la maladie. Avant le traitement, un œdème palpébral s'était constitué. Après un mois de traitement, on pouvait constater une régression nette. Mais au quatrième mois du traitement, l'exophtalmie s'est reconstituée, douloureuse, prédominant à gauche, avec œdème palpébral. Grâce à l'association d'œstrogènes et de corps H. 365, ces signes de gravité se sont atténués.

6. — Tremblement:

Absent dans un seul cas, il a toujours été très influencé par la thérapeutique, pour disparaître en fin de traitement, sauf dans les cas rebelles, au benzyl thiouracile.

7. — Troubles cardio-vasculaires:

a) *Nature:* il y a lieu ici de distinguer deux séries de faits:

— d'une part, les *troubles cardio-vasculaires inhérents à l'hyperthyroïdie.* Les plus constants sont:
  — la tachycardie sinusale sur laquelle peuvent se greffer des crises paroxystiques et s'accompagnant de palpitations et d'éréthisme cardiaque avec éclat et vibrations du premier bruit à la pointe et retentissement du second bruit à la base;
  — l'arythmie pouvant aller de la simple arythmie extrasystolique à l'arythmie complète permanente par fibrillation auriculaire.

  Dans le cadre de la maladie de Basedow, ces troubles du rythme peuvent dominer la scène, comme c'est le cas des cardiothyréoses et entraîner, plus ou moins rapidement, une insuffisance cardiaque qui, si elle est prise à temps, peut être sensible au traitement spécifique de l'hyperthyroïdie;

— d'autre part: les *troubles cardio-vasculaires coexistant avec une hyperthyroïdie* sans dépendre directement d'elle et subissant une aggravation du fait de son apparition. C'est le cas des coronarites, aortites, hypertensions d'origine artérioscléreuse ou rénale avec retentissement sur la dynamique cardiaque et sur lesquelles vient se greffer une maladie de Basedow.

  Dans ce cas, si le traitement anti-thyroïdien est nécessaire pour lutter contre ce facteur aggravant, il ne peut cependant prétendre amener une amélioration de faits pathologiques déjà constitués et qui lui sont étrangers.

b) *Résultats:*

— la *tachycardie* est un signe bien influencé par le traitement anti-thyroïdien. L'éréthisme cardiaque,

les crises de tachycardie paroxystique ont cédé en général au benzyl thiouracile, sauf dans les cas rebelles d'emblée à ce traitement médical (obs. n^{os} 6, 11 et 28);

— par contre, les *palpitations* sont beaucoup plus longues à disparaître et dans plusieurs cas elles n'ont fait que régresser et se raréfier sans s'amender totalement;

— la *tachyarythmie* était nette dans six cas. Elle a disparu totalement dans quatre de ces cas, les deux autres cas ont été rebelles à la thérapeutique: il s'agissait d'ailleurs de cardiothyréoses;

— la *dyspnée* dans les cas où elle a apparue avec l'hyperthyroïdie a pu s'atténuer d'une façon importante, mais la dyspnée d'effort s'est souvent maintenue;

— dans les trois cas de *cardiothyréose avec insuffisance cardiaque* que nous avons traités, une malade a abandonné le traitement en cours après avoir bénéficié d'une amélioration médiocre. Le deuxième cas (obs. n° 28) a été d'emblée rebelle au benzyl thiouracile et malgré plusieurs tentatives thérapeutiques, la préparation à l'intervention est restée inefficace. Un collapsus brutal l'a emporté quatre heures après la thyroïdectomie.

Le troisième cas (obs. n° 29, 64 ans) est un succès magnifique de la thérapeutique anti-thyroïdienne. La décompensation, avec œdèmes, dyspnée, arythmie complète par fibrillation auriculaire à l'électrocardiogramme, a été parfaitement amendée par le benzyl thiouracile seul *sans l'aide d'aucun tonicardiaque.*

Au premier mois, les œdèmes et la dyspnée disparaissaient.

Au deuxième mois, on ne retrouvait plus trace des grosses anomalies de l'électrocardiogramme et tout se bornait à quelques extrasystoles. La malade pou-

vait subir sans danger, quatre mois après, la thyroïdectomie qui scella ces résultats;
enfin, dans les cas de lésions cardiaques ou vasculaires pré-existantes, grâce au traitement antithyroïdien associé aux sédatifs et à la cure de repos, et grâce aux analeptiques circulatoires et aux tonicardiaques, nous avons pu obtenir une atténuation des phénomènes fonctionnels, une disparition des œdèmes des membres inférieurs et souvent une amélioration du tracé électrocardiographique.

8. — Troubles digestifs:

Dans quelques rares cas, les malades présentaient une diarrhée liée à l'hyperthyroïdie. Elle a disparu dès le début du traitement d'attaque.

9. — Troubles menstruels:

La dysménorrhée, l'hypoménnorrhée, l'oligoménorrhée, font fréquemment partie du syndrome d'hyperthyroïdie. On peut rencontrer également des phases d'aménorrhée, en particulier dans les hyperthyroïdies post-émotionnelles.

Dans tous ces cas, le traitement au benzyl thiouracile a bénéficié de l'association d'œstrogènes. Ainsi dans huit observations, après plusieurs mois de traitement, nous avons constaté une régularisation des cycles et une atténuation du syndrome douloureux pré-menstruel.

Dans l'observation n° 9, l'hyperthyroïdie post-émotionnelle s'était accompagnée d'une aménorrhée qui n'a cessé qu'avec le traitement.

Cependant, à lui seul, le benzyl thiouracile peut parfois amener, en même temps que la sédation du syndrome d'hyperthyroïdie, une amélioration des troubles menstruels (obs. n° 31).

INCIDENTS DU TRAITEMENT

Aux doses employées nous pouvons affirmer que le produit a été parfaitement toléré.

a) Dans trois cas une ÉRUPTION est apparue de caractère bénin et n'entraînant pas la cessation de la thérapeutique.

Observation n° 5: Urticaire apparu lors d'un traitement antérieur par le thiouracile. Il réapparait pendant le traitement au benzyl thiouracile: traité efficacement par les anti-histaminiques.

Observation n° 13: Urticaire fréquent depuis plusieurs années. Il réapparaît durant le traitement au benzyl thiouracile. Guéri là encore par les anti-histaminiques.

Observation n° 10: Après un mois de benzyl thiouracile aux doses d'attaque, apparition d'une éruption érythémateuse au niveau des mains et des pieds. L'arrêt de l'anti-thyroïdien pendant quatre jours a amené sa disparition définitive.

b) TROUBLES SUBJECTIFS: dans trois cas, les malades nous ont signalé des malaises passagers: sensation de vertiges, asthénie... Nous ne savons si l'on doit assimiler ces manifestations à des incidents thérapeutiques.

c) INTOLÉRANCE DIGESTIVE: jamais constatée.

d) LEUCOPÉNIE: Nous avons pris la précaution d'établir un bilan hématologique avant le début du traitement. Cela nous a permis de constater que l'hyperthyroïdie s'accompagne fréquemment d'altérations hématologiques que l'on peut définir ainsi: *anémie légère, leucopénie modérée mais parfois importante et lymphocytose.*

C'est ainsi que dans dix observations, la formule hématologique s'établissait ainsi avant tout traitement:

numération:	G.R.	3.500.000	à	4.000.000
	G.B.	2.500	à	5.000

formule: P.N. 30 à 40 %
P.E. 1 à 5 %
L. 35 à 60 %
M. 2 à 10 %

On ne saurait donc considérer comme paradoxal le fait observé dans six de ces cas d'un retour à la normale — après quelques mois de traitement au benzyl thiouracile — des chiffres hématologiques, ce retour à la normale s'accompagnant d'ailleurs d'une amélioration clinique parallèle. Dans les quatre autres cas, les altérations initiales se sont maintenues après traitement sans s'accentuer.

Dans 13 cas, la formule et la numération sanguines normales au départ sont restées telles pendant toute la durée du traitement.

Enfin, dans 8 cas, nous avons constaté l'apparition (le plus souvent du deuxième au quatrième mois du traitement) d'une leucopénie qui n'a jamais atteint un taux inférieur à 3.800 leucocytes par mm^3 et qui n'a jamais entraîné la nécessité de cesser la thérapeutique. Cette leucopénie a disparu spontanément vers le huitième ou dixième mois.

Dans sa publication sur ses résultats personnels avec le benzyl thiouracile, L. de Gennes signale, lui aussi, 6 cas de leucopénie sur 35 observations, parmi lesquels deux seulement ont entraîné l'arrêt du traitement.

Synthèse des résultats

I. — RESULTATS IMMEDIATS DU TRAITEMENT D'ATTAQUE

Nous n'envisageons ici que les 7 cas pour lesquels le traitement d'attaque a seul été pratiqué pour des raisons diverses (obs. n[os] 1, 2, 10, 11, 23, 27, 28). Ajoutons que dans cinq de ces cas le traitement a été suivi d'une façon irrégulière par les malades.

— Bons résultats: régression satisfaisante de tous les signes dans les observations n[os] 1 et 2.

— Résultats partiels: Equilibre difficile à atteindre après trois mois de traitement dans les observations n[os] 11 et 12.

— Echecs: dans les observations n[os] 23 et 27.

— Résistance primitive au traitement dans l'observation n° 28.

II. — RESULTATS IMMEDIATS DU TRAITEMENT COMPLET

— Succès complets dans 19 cas: observations n[os] 3, 4, 5, 7, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 21, 22, 24, 25, 26, 29, 30 et 31.

— Succès partiels dans 4 cas:

Observations n° 18 et 12: persistance de palpitations et d'un certain degré de nervosisme.

Observation n° 8: persistance de l'asthénie et du nervosisme.

Observation n° 20: amélioration clinique et subjective totale, mais le métabolisme basal est resté à un taux élevé tout au long du traitement (+ 30 à + 40 %).

— Echecs: observation n° 6: impossibilité d'équilibrer ce basedow post-pubertaire grave après huit mois de traitement médical. Une crise hypothyroxinémique post-opératoire emporte la malade le lendemain de l'intervention.

D'après la forme clinique de l'hyperthyroïdie les résultats immédiats se répartissent ainsi:

NATURE	SUCCÈS COMPLET	SUCCÈS PARTIEL	ÉCHECS
Hyperthyroïdie récente chez l'adulte jeune	9	4	1
Hyperthyroïdie de la ménopause	3	1	
Hyperthyroïdie de la cinquantaine chez l'homme.	1	1	
Hyperthyroïdie sans goitre..	2		
Goitres basedowifiés	3		1
Cardiothyréose avec asystolie	1		2
Récidives post-opératoires...	2		
Total.....	21	6.	4

Nous n'avons pas remarqué, comme on le souligne généralement, une résistance particulière des hyperthyroïdies de l'homme ou des hyperthyroïdies sans goitre.

III. — PERSISTANCE DES RESULTATS APRES TRAITEMENT D'ATTAQUE

Il est évident que ce traitement seul est insuffisant puisque sur 7 observations, deux seulement ont donné des résultats pleinement satisfaisants. Mais on ne saurait tirer de ces 7 cas des conclusions valables puisque, comme nous l'avons dit, dans cinq de ces cas le traitement a été suivi d'une façon irrégulière.

Nous avons revu l'une de ces malades récemment (obs. n° 1). Six mois après la cessation de son traitement, le syndrome d'hyperthyroïdie s'est reconstitué à bas bruit et nous avons dû la remettre en traitement.

IV. — PRSISTANCE DES RESULTATS APRES CESSATION DU TRAITEMENT COMPLET

— Malades revus 2 mois après l'arrêt du traitement: 3.

Obs. n° 8: même état qu'en fin de traitement.

Obs. n° 13: les bons résultats cliniques se sont maintenus. Métabolisme basal à + 1 %.

Obs. n° 18: le nervosisme est toujours aussi important que pendant le traitement. Mais aucun autre signe n'a réapparu et le métabolisme basal est à + 10 %.

— Malades revus 3 a 4 mois après l'arrêt du traitement: 3.

Obs. n° 3: le traitement a été arrêté au huitième mois du fait de sa grossesse. L'accouchement a été normal. La malade est actuellement en excellent état.

Obs. n° 14: l'asthénie qui avait persisté pendant le traitement a disparu et le malade a repris son travail en montagne. Son métabolisme basal est à + 14 % et son état clinique est satisfaisant. Les œdèmes malléolaires ont disparu, mais la dyspnée d'effort s'est maintenue.

Obs. n° 19: malgré une crise importante de furonculose survenue après l'arrêt du traitement, et qui a causé un amaigrissement de 4 kg, l'état clinique du malade est excellent.

— Malades revus 5 a 6 mois après l'arrêt du traitement: 6.

Obs. n° 5: très bon état clinique. Aucun signe n'a réapparu. Le métabolisme basal est à + 5 %.

Obs. n° 9: depuis quelque temps la malade a constaté une reprise de ses malaises. Le pouls est à 110/120. Léger amaigrissement. Réapparition d'un nervosisme très atténué. Le métabolisme basal est à + 19 %. Seul le tremblement n'a pas repris. La malade est remise en traitement à dose d'entretien: 75 mmgr.

Obs. n° 16: récidive après cinq mois d'arrêt du traitement. Seul le goitre ne réapparaît pas. Le métabolisme basal est à + 26 %. La malade est remise à 100 mmgr de benzyl thiouracile pour deux mois.

Obs. n°s 17, 21 et 22: excellent état clinique actuellement.

— Malade revue un an après l'arrêt du traitement: 1.

Obs. n° 30: récidive post-opératoire. Traitée quatre mois à dose d'entretien (100 mmgr). Un an après la cessation du benzyl thiouracile, l'état clinique est parfait. Le métabolisme basal est à 0. Le poids a continué légèrement à augmenter depuis l'arrêt du traitement.

En résumé, dans les quatre premiers mois, la guérison clinique reste acquise. C'est à partir du cinquième ou du sixième mois que la récidive peut apparaître. Dans notre étude, elle s'est réalisée chez 2 de nos malades sur 7 suivis depuis au moins dix-huit mois.

Ce fait soulève le problème de l'avenir des basedowiens traités aux anti-thyroïdiens de synthèse. Un

certain nombre: 50 à 60 %, selon la plupart des statistiques, semblent définitivement guéris (45), à condition que le traitement ait été correctement mené et suffisamment prolongé. Chez les autres, à un degré plus ou moins intense, l'hyperthyroïdie réapparaît au bout d'un temps variable. Ce fait peut être fort bien expliqué par les résultats expérimentaux: chez le rat en effet, après cessation du benzyl thiouracile administré à des doses comparables aux doses thérapeutique, la thyroïde reprend rapidement aspect histologique et fonctionnement normaux. L'antithyroïdien n'agit donc expérimentalement — et à ces doses faibles — que comme un frein très souple de la sécrétion thyroïdienne (6, 7 et 8).

Bien que les conditions soient différentes et en particulier que la glande thyroïde soit intacte chez l'animal, ce retour à une physiologie normale permet sans doute d'espérer que l'administration intermittente ou continue de benzyl thiouracile à des doses minimes, contrôle indéfiniment l'hyperthyroïdie chez ces malades. Un recul de plusieurs années sera nécessaire pour vérifier cette hypothèse.

Indications thérapeutiques de l'hyperthyroïdie

I. — INDICATION DES ASSOCIATIONS

a) Sédatifs:

Dans la majorité des cas, la maladie de Basedow est venue greffer une hyperthyroïdie sur une neurotonie préexistante. Il est donc logique d'associer à l'antithyroïdien un traitement sédatif qui atténuera l'excitabilité des centres neuro-végétatifs: ce traitement sera toujours à base de phénobarbital, corps qui donne les effets les plus satisfaisants. La dose quotidienne, nous l'avons vu, doit toujours s'élever au moins à 5 ou 10 centigrammes. Son action sera heureusement complétée par l'association de sédatifs moins électifs: cratoegus, valériane, passiflore...

Le plus souvent, une fois l'hyperthyroïdie jugulée, le malade redevient ce qu'il était: un neurotonique. Il sera bon alors de prolonger la thérapeutique sédative.

Ajoutons que dans la mesure où les conditions de vie le permettent, *le repos aussi complet que possible* doit être observé par le malade: c'est là un élément important du traitement de l'hyperthyroïdie.

b) Œstrogènes:

Les hyperthyroïdies de la ménopause et de la castration bénéficient grandement du benzyl thiouracile.

Mais l'association d'œstrogènes est utile pour freiner l'hyperactivité anté-hypophysaire. Lederer (40), fait même de cette thérapeutique hormonale le véritable traitement étiopathogénique de ces formes d'hyperthyroïdie. (Nous avons souvent utilisé le dienœstrol).

Les œstrogènes peuvent aussi être associés à l'anti-thyroïdien dans les hyperthyroïdies accompagnées d'hypoménorrhée ou d'aménorrhée.

c) Corps H. 365:

Ce corps peut rendre des services en cas de forte exolphtalmie ou de goitre important et récent. Mais il faut bien dire que la nécessité d'employer de fortes doses et de les prolonger entraîne très souvent des phénomènes d'intolérance.

Les résultats obtenus ne nous ont d'ailleurs pas paru suffisamment démonstratifs pour passer outre à ces inconvénients.

d) Thyroxine:

L'association de thyroxine à l'anti-thyroïdien semble paradoxale. Cette solution est pourtant adoptée par divers auteurs (36, 45) qui espèrent ainsi éviter l'augmentation du goitre et de l'exophtalmie et l'apparition d'un myxœdème. N'ayant jamais constaté ces complications chez nos malades et ayant noté au contraire une aggravation nette de l'hyperthyroïdie dans le seul cas où cette association fut réalisée (obs. 28) nous pensons qu'elle est contre-indiquée.

A notre avis, après le coup d'arrêt du traitement d'attaque, les doses plus réduites du traitement d'entretien permettent la libération contrôlée de thyroxine endogène dans des conditions aussi proches que possible de la physiologie.

e) Iode:

Quant à l'association avec l'iode, les idées les plus contradictoires ont été émises à ce sujet (23, 36, 45, 51).

Notre expérience en ce domaine est insuffisante pour que nous ayions une opinion personnelle.

II. — INDICATIONS ACTUELLES DU TRAITEMENT PAR LES ANTI-THYROIDIENS

A notre avis, le traitement médical doit toujours être tenté quelle que soit la forme clinique de l'hyperthyroïdie et sa gravité. En effet, qu'il s'agisse de goitre exophtalmique, d'hyperthyroïdie sans goitre, de goitre nodulaire, de cardiothyréose ou de maladie de Basedow chez l'homme, on ne peut affirmer a priori l'apparition obligatoire d'une résistance au produit, comme le montre le succès obtenu dans nos observations n^{os} 13, 14, 19, 20, 21, 22, 24, 29.

Le traitement d'attaque doit être entrepris à bonnes doses, ce qui semble diminuer les chances de résistance à l'anti-thyroïdien. L'expérience que nous avons du benzyl thiouracile et du propyl thiouracile corrobore exactement les conclusions expérimentales d'Astwood; les résultats obtenus avec l'un ou l'autre de ces deux corps sont absolument comparables.

La dose d'attaque employée lors de notre expérience a variée, nous l'avons vu, de 150 à 200 mmgr. Actuellement, il semble qu'elle puisse atteindre 250 mmgr si cela est nécessaire, mais à condition d'exercer une surveillance stricte. L'augmentation abusive de ces doses risquerait d'entraîner à nouveau les accidents signalés dans l'emploi des premiers anti-thyroïdiens: thiouracile et aminothiazol.

Ce traitement d'attaque devra être régulièrement poursuivi pendant deux mois. mais seulement si le malade se trouve dans des conditions parfaites de surveillance et de repos, la solution idéale étant l'hospitalisation.

C'EST APRÈS CETTE PÉRIODE QUE LE CLINICIEN DEVRA JUGER DE LA DÉCISION A PRENDRE.

Si le traitement d'attaque a été suivi d'une façon régulière, dans une forte proportion de cas, l'équilibre est atteint ou en voie de se constituer, et ce résultat pose l'indication du traitement d'entretien, à doses plus réduites et lentement dégressives, et qui devra se poursuivre pendant au moins un an.

Mais cette décision suppose pour le malade un psychisme suffisamment évolué et la possibilité d'une surveillance régulière par son médecin traitant avec contrôle hématologique et clinique.

Si ces conditions ne sont pas remplies, nous pensons qu'il est nécessaire de recourir à la chirurgie, même s'il s'agit d'une forme simple et à plus forte raison si des lésions cardiaques sont constituées. Le malade se trouvera d'ailleurs dans de meilleures conditions pour subir l'intervention grâce à l'équilibre obtenu par le traitement d'attaque.

— Dans une minorité de cas, une résistance au traitement médical apparaît et il est inutile alors de persévérer dans cette voie au delà du délai de deux mois. Après une préparation soignée, le malade sera adressé au chirurgien.

Actuellement donc, le domaine de la chirurgie serait constitué par:

— *les échecs du traitement médical d'attaque,*

— *les impossibilités du traitement d'entretien.*

En outre, les hyperthyroïdies s'accompagnant de compression trachéale devront être opérées, mais là encore, un traitement médical par l'antithyroïdien pourra rendre de grands services.

III. — CONTRE-INDICATIONS DU TRAITEMENT PAR LES ANTI-THYROIDIENS

L'intolérance primitive nette au produit, l'apparition d'une leucopénie allant au delà de 3.500 globules blancs, constituent les principales contre-indications du traitement médical. On doit prévenir le malade qu'au moindre mal de gorge, à la moindre élévation de température, il doit se soumettre au contrôle médical qui comportera en particulier la numération sanguine (30).

De plus, dans la deuxième moitié de la grossesse et en période d'allaitement, on devra s'abstenir d'administrer le benzyl thiouracile qui risquerait de nuire à l'enfant.

Conclusion

En l'état actuel de nos connaissances, il apparaît que le traitement par les antithyroïdiens doive être tenté dans tous les cas et que l'on peut espérer ainsi contrôler la plupart des hyperthyroïdies, aussi bien par le benzyl que par le propyl thiouracile.

En résumé, nos résultats s'expriment ainsi:

1. — *Après le seul traitement d'attaque* (7 malades):
— 6 malades ont mal suivi le traitement:
  — 2 succès complets immédiats;
  — 2 succès partiels;
  — 2 échecs.
— 1 malade a présenté une résistance primitive au traitement.

2. — *Après le traitement complet:* (24 malades):
  — 19 succès complets immédiats;
  — 4 succès partiels;
  — 1 échec.

3. — *Degré de persistance des résultats:*
— La seule malade revue parmi les 6 premiers cas (traitement d'attaque seul) a fait une récidive.
— Les 3 malades revus deux mois après cessation de leur traitement, sont en excellente santé.
— Les 3 malades revus quatre mois après cessation

de leur traitement sont aussi toujours équilibrés.

— Parmi les 6 malades revus six mois après cessation de leur traitement:
  — 2 ont fait une récidive;
  — 4 sont toujours indemnes d'une reprise des signes.

— Enfin, la malade revue un an après cessation de son traitement paraît définitivement guérie.

La nécessité s'impose donc de prolonger longtemps le traitement d'entretien (un an au minimum).

En outre, la fréquence des accidents toxiques signalés au sujet des premiers antithyroïdiens ne se retrouve pas actuellement avec les nouveaux dérivés, à la condition de ne pas administrer des doses exagérément élevées et d'exercer une surveillance stricte du malade.

L'augmentation du goitre et de l'exolphtalmie et la modification anatomique de la glande (congestion, friabilité), ne sont pas non plus aussi nettes que dans les premières expérimentations et, dans les trois cas que nous avons fait opérer après traitement au benzyl thiouracile, les conditions anatomiques ne gênèrent en rien le chirurgien.

Les associations thérapeutiques (sédatifs et œstrogènes en particulier) agrandissent le champ d'action des antithyroïdiens.

Dans les cas enfin où le traitement chirurgical s'impose, les antithyroïdiens seront très utiles dans la préparation à l'intervention.

Cette question du traitement de l'hyperthyroïdie n'est pas pour autant résolue, loin de là. L'avenir nous apprendra en effet le degré de persistance des guérisons obtenues. Dans les cas de récidives après le traitement complet et correctement mené, il reste à vérifier aussi la possibilité de contrôler indéfiniment l'hyperthyroïdie grâce à des doses réduites d'antithyroïdiens administrées d'une façon intermittente ou continue: on équi-

librerait ainsi un hyperthyroïdien comme on équilibre un diabétique, mais avec beaucoup moins de difficultés et de dangers (54).

De plus, si les dérivés actuels offrent de très grandes possibilités, ils ne constituent cependant que des chaînons dans la liste des anti-thyroïdiens de synthèse. En effet, Astwood (55), poursuivant ses expérimentations, laisse espérer l'apparition dans la thérapeutique antithyroïdienne de corps hautement efficaces et à peu près dépourvus de toxicité, tels le méthyl 1 mercapto imidazole qui est expérimentalement cent fois plus actif que le thiouracile, donc environ dix fois plus actif que les dérivés actuellement employés (benzyl et propyl thiouracile).

On ne saurait négliger non plus les espoirs soulevés par l'apparition de l'*iode radio-actif*. Après plusieurs années d'expérience, les auteurs s'accordent à dire, il est vrai, que ses indications restent limitées:

— échecs du traitement médical avec refus de l'intervention,
— échec du traitement médical dans les récidives post-opératoires,
— cardiothyréoses rebelles au traitement médical et ne permettant pas l'intervention,
— cas d'exolphtalmie œdémateuse.

En fait, l'ère expérimentale n'est pas encore révolue et l'on réserve pour le moment cette forme de thérapeutique aux sujets ayant dépassé la cinquantaine.

Sans doute dans l'avenir les expérimentateurs chercheront-ils à s'adresser non seulement à l'organe effecteur — la thyroïde — ce qui est le but des thérapeutiques actuelles — mais aussi aux centres responsables du déclenchement de l'hyperthyroïdie (hypophyse-hypothalamus).

Déjà, nous l'avons vu, certains traitements ont une prétention étiopathogénique (œstrogènes à hautes

doses, corps H. 365 employés en vue de freiner l'hyperactivité anté-hypophysaire).

Il restera — grâce aux progrès des recherches biologiques visant à explorer le fonctionnement des centres supérieurs — à préciser les facteurs primitifs de l'hyperthyroïdie et là, la thérapeutique aura fait un immense pas en avant.

Le Président de Thèse,

MERIEL

Vu : *Le Doyen,*

Pour le Doyen, l'Assesseur,
BRUSTIER

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 10 décembre 1951

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN

Bibliographie

1. — Albahary : *Concours Médical*, 6 mai 1950, n° 18.
2. — Albeau, Fernet : *Concours Médical*, 27 septembre 1947, n° 39, pages 1609-1612.
3. — Astwood : *Jo. Amer. Med. Ass.*, 1943, 122, 78.
4. — Astwood : *J. Pharm. and exp. thérap.*, 1943, pp. 78-79.
5. — Astwood, Bissel, Hugues : *Endoc.* déc. 1945, T. 37, p. 456-481.
6. Bargeton, Krumm-Heller, de Fonbelle : (comptes rendus Soc. Biol. 13 mai 1950, p. 650).
7. — Bargeton, Krumm-Heller : (comptes rendus Soc. Biol. 9 juillet 1949).
8. — Bargeton, Cottet, Krumm-Heller : Cong. Fr. Méd. 27me session, Genève 1949.
9. — Bergouignon, Léger : *Presse Méd.*, 25 mai 1946, n° 24.
10. — Bair, Shorr : *Annales Int. Méd.*, V. 23, n° 5, nov. 1945, p. 754-778.
11. — Chamorro : Comptes rendus Soc. Biol. Paris 1949, 143/23-24 (p. 1540-1541).
12. Cookson : Lancet, 1945, ii. 485.
13. Darnaud, Denard : Société de Méd., Chir. et Pharm. de Toulouse, séance du 11 juillet 1950.
14. — Decourt : *Concours Méd.* 3 juillet 1948 (p. 1359-1361).
15. — Deltour : *Presse Méd. Paris* 1949, 57/42 (p. 601-602).
16. Desclaux, Soulairac : Soc. Biol. 14 janvier 1950.
17. Desclaux, Soulairac : Soc. Biol. 28 janvier 1950.
18. — Franklin, Lerner, Chaikoff : Endoc. 1944, T. 34 (p. 256-268).
19. — Frawley, Kœpf : *J. Clin. Endoc.*, Chicago, mai 1950 (p. 623-629).
20. Gayral : *Semaine Hôpitaux*, 7 février 1947, n° 5.
21. — Gennes (L. de), Bricaire : *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 mai 1950, n° 17-18.
22. — Gennes (L. de), Mahoudeau : *Presse Méd.* 22 juillet 1950, n° 47 (p. 848).
23. — Godlewski : « Puberté à Ménopause », Masson 1948.

24. Goodwin : *Brit. Med. Jo.* 1948, n° 4566 (p. 64 à 67).
25. — Guinet : *J. Méd.* Lyon, 20 avril 1950, 727 (p. 341-351).
26. Hadom et Beer : *Schw. Med. Vochem.*, n° 38, 22 sept. 1945 (p. 829).
27. Halpert : *Arch. Path.*, février 1946 (p. 155-165).
28. Himsworth : 1943, Lancet ii-465.
29. Himsworth, M.E. Morgans : Lancet, 15 fév. 1947.
30. Himsworth : *Brit. Med. J.*, 1948, n° 4566 (p. 61-67).
31. Huet : Soc. Endoc., 27 juin 1946.
32. Joll : Proc. R. Soc. Med., 37-699.
33. — Kennedy : Nature, London, 150-233.
34. Kent, Sipley, Rundel : *Amer. J. Med. Sc. Philadelphie* 1949, 217/6 (p. 627 à 631).
35. Langeron : *J. Sc. Med.* Lille, 1949, 67 (p. 220-226).
36. Laroche : *Bull. Med.*, 21 juin 1948 (p. 293-296).
37. Lederer : Relations thyro-ovariennes, Masson 1946.
38. Lederer : *Bruxelles Méd.*, 1947, 27 (p. 2290-2298).
39. Lederer : Soc. Endoc., 27 mars 1947.
40. — Lederer : *Ann. Endoc.*, 1948, T. 9, n° 1 (p. 60-66).
41. Mac Kenzie and Mac Kenzie : Endoc., 1943, 32, 188.
42. — Mahaux : *Presse Méd.*, 30 mars 1946, 14 (p. 199).
43. Mahaux : « Essai de physio path. thyro-hypophysaire ». Masson, 1947.
44. Mahaux : Soc. Méd. Pratique, avril 1950 (79-89).
45. Merle : Centre Méd .Scient., janvier 1950.
46. Morgans (Margaret) : Lancet, avril 1947, 519.
47. Pellerat et Maral : *J. Méd.* Lyon, 643, 20 oct. 1946.
48. — Perrault et Bovet : Lancet, 1946, i. 731.
49. — Perrault, Vignalou : *Thérapie*, 1949, 4, n° 3 (120-125).
50. Ravdin, Rose, Maxwell : *J. Amer. Med. Ass.*, 14 mai 1949, v. 140, n° 2.
51. Rawson : *J. Clin. Investigation*, 1945, T. 24 (869-877).
52. Rawson et Mac Arthur : *New-York J. Med.*, 1946, T. 46 (p. 2733-2741).
53. Richter et Clisby : Arch. path., 1942, 33-46.
54. — Roques, Denard : Soc. Méd., Chir. et Pharm. de Toulouse, séance du 11 uillet 1950.
55. Stanley, Astwood : Endoc. 1949, 44/6 (588-589).
56. Terracol : *Concours Méd.* 6 sept. 1947 (p. 1485-1486).
57. Thomson : *J. Amer. Méd. Ass.*, 31 janvier 1948, V. 136, n° 5.
58. Van Winkle : *J. Amer. Med. Ass.* 1946, 130, 343.
59. Villamil : *Medicina*, Buenos-Aires 1949, 9/2 (131-139).
60. Wetti : *Ann. Endoc.*, Paris 1949, T. 10, n° 4 (p. 357 à 362).
61. Williams : *Sem. Hôp.* 1946, n° 29 (1409).
62. — Wilson : Lancet, 6401, 4 mai 1946.